

Arterial Function and Structure in Experimental Hypertension

Citation for published version (APA):

Lemkens, P. (2018). *Arterial Function and Structure in Experimental Hypertension: Effects of NEP/ECE Inhibition*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20181128pl>

Document status and date:

Published: 01/01/2018

DOI:

[10.26481/dis.20181128pl](https://doi.org/10.26481/dis.20181128pl)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Valorisatie addendum

Hypertensie of hoge bloeddruk is een aandoening waaraan meer dan 1 miljard mensen wereldwijd leiden. Zowat 95% van de patiënten met hoge bloeddruk worden beschouwd als leidend aan primaire of essentiële hypertensie, omdat er geen specifieke oorzaak kon geïdentificeerd worden voor hun aandoening. Hoge bloeddruk wordt geassocieerd met een verhoogd risico voor mortaliteit en morbiditeit door cardiovasculaire ziektes, het laatste stadium van nierziekten, en cerebrovasculaire accidenten. De voordelen van het verminderen van de risico's door middel van het verlagen van de bloeddruk met anti-hypertensieve therapieën is reeds overtuigend aangetoond in een aanzienlijke hoeveelheid klinische studies. Ondanks de geboekte vooruitgang in recente jaren in de preventie, de detectie en de behandeling van hoge bloeddruk, blijft hypertensie een belangrijke uitdaging voor de volksgezondheid. Op basis van de vaststellingen dat de bevolking almaar ouder wordt en de toename van andere risicofactoren zoals obesitas, diabetes en een dieet dat overmatig zout bevat kan voorspeld worden dat het aantal patiënten dat leidt aan een te hoge bloeddruk zal blijven toenemen. Hoewel er meer dan 75 anti-hypertensieve geneesmiddelen, behorende tot verschillende klassen, voorhanden zijn blijkt dit onvoldoende om bloeddruk onder controle te krijgen (houden). Het aantal patiënten met een verhoogde bloeddruk bij wie de verhoogde bloeddruk behandeld en onder controle kan gehouden worden is aanzienlijk gestegen, maar naar schatting 1/3 van de patiënten met hoge bloeddruk wordt niet behandeld en bij 1/4 van de patiënten met een hoge bloeddruk leidt de behandeling niet tot een verlaging van de bloeddruk. Dit geeft aan dat er nood is aan nieuwe anti-hypertensieve therapieën (klassen).

Doorgaans is het hoofddoel van anti-hypertensieve therapieën het verlagen van de bloeddruk op zich, maar omdat een verhoogde perifere vaatweerstand kan beschouwd worden als de belangrijkste oorzaak van permanente hoge bloeddruk, worden niet zozeer de oorzaken maar de symptomen van hoge bloeddruk aangepakt. Het is daarom belangrijk om niet enkel de bloeddruk te verlagen maar om ook de structurele en functionele veranderingen in de arteriën die bijdragen tot de perifere weerstand, te verlichten. Het is dus belangrijk om de veranderingen in arteriële structuur om te keren en de endotheel functie te normaliseren.

Neutral endopeptidase (NEP) en endothelin convertend enzyme (ECE) zijn structureel zeer gelijkende metalloproteases die beide betrokken zijn bij de productie en de afbraak van verschillende vasoactieve peptiden zoals bradykinine, Ang I, Ang II, natriuretic peptides (ANP, BNP and CNP), substance P, CGRP en endothelin-1 (ET1). Endothelin-1 (ET1), is een zeer krachtige vasoconstrictor die tevens de groei van cellen en ontstekings reacties bevordert.

Het doel van het onderzoek in dit proefschrift was het (i) karakteriseren van de endotheel dysfunctie en de impact op vasculaire remodelering in diermodellen (met name ratten)

voor hoge bloeddruk en (ii) het onderzoeken van het potentieel van NEP/ECE inhibitie als een bijkomende behandelingsoptie met toegevoegde waarde in hypertensie.

Preklinische studies met ECE-inhibitoren vertoonden wel wat potentieel maar in andere werd vastgesteld dat een vermindering van ECE activiteit een accumulatie van amyloid β -peptide tot gevolg had wat kan leiden tot neurotoxiciteit. Candoxatril, een krachtige, oraal beschikbare NEP inhibitor bleek effectief in het voorkomen van de afbraak van natriuretische peptides, maar de effecten op de bloeddruk van hypertensieve patiënten was niet klinisch betekenisvol. Integendeel, in normotensieve patiënten werd een verhoogde bloeddruk gemeld, waarschijnlijk toe te schrijven aan een verhoogde activiteit van ET1 en Ang II. Met de combinatie NEP/ECE inhibitor SLV306 werd een verlaging van de ambulante bloeddruk vastgesteld in een patiëntenpopulatie die zeer vaak resistent bleek voor andere therapieën.

In de toekomst zouden NEP/ECE inhibitors verder ontwikkeld moeten worden en zouden patiëntstudies in therapie-resistente populaties van patiënten met hoge bloeddruk meer inzicht kunnen verschaffen. Bovendien zou het onderzoeken van het potentieel van triple inhibitoren (angiotensin-converting enzyme/NEP/ECE) een toegevoegde waarde kunnen bieden voor patiënten die niet reageren op de therapieën die reeds voorhanden zijn.